

## ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКЗОСОМ ЦИТОКИН-ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА МОДЕЛИ ИМИХИМОД-ИНДУЦИРОВАННОГО ПСОРИАЗОПОДОБНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КОЖИ У МЫШЕЙ *IN VIVO*

А.К. Даиров<sup>1,2</sup>, А.С. Исабекова<sup>1</sup>, В.Б. Огай<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный центр биотехнологии,

Республика Казахстан, 000010, г. Астана, Кургальжинское шоссе 13/5

<sup>2</sup>Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева,

Республика Казахстан, 010008, г. Астана, Сампаева 2

e-mail: [dairov@biocenter.kz](mailto:dairov@biocenter.kz)

Многие исследования продемонстрировали противовоспалительное, омолаживающее и ранозаживляющее действие экзосом полученных из мезенхимальных стволовых клеток (MSC-Exo) на различных моделях *in vitro* и *in vivo* (Ha et al, 2020). Более того, MSC-Exo могут быть многообещающей альтернативой клеточной терапии, так как позволяют избежать большинства недостатков, связанных с клеточной терапией, при этом не уступать терапевтической эффективности стволовых клеток (Lou et al, 2017).

В нашем исследовании, изучался терапевтический эффект MSC-Exo полученных из мезенхимальных стволовых клеток (MSC) пуповинной крови человека, прекондиционированных комбинацией цитокинов IL-17, IL-22 и TNF- $\alpha$ , играющих ключевую роль в патогенезе псориаза. Моделирование псориаза проводилось по методу описанному van der Fits et al. 5% крем имихимод наносился на кожу спины мышей BALB/c (возраст 6-8 недель) в течение 7 дней в суточной дозе 62,5 мг. Выраженность псориазных изменений оценивалась ежедневно по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Степень эритемы, шелушения и утолщения кожной складки оценивали по шкале от 0 до 4: 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительно выраженные изменения; 2 – умеренно выраженные изменения; 4 – выраженные изменения. Эффекты MSC-Exo в 150 мкл PBS тестировали путем подкожной инъекции в 1-й и 4-й день индукции псориаза. Оценивалась эффективность как непосредственно MSC-Exo, так и MSC-Exo прекондиционированных двумя (IL-22, TNF- $\alpha$ ) или тремя (IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ ) цитокинами (MSC-Exo 2C и 3C). Для контроля эффективно-

сти терапии, аналогично тестировались непрекондиционированные MSC и MSC прекондиционированные двумя (IL-22, TNF- $\alpha$ ) или тремя (IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ ) (MSC 2C и 3C) цитокинами. MSC вводились в дозе  $2 \times 10^6$  клеток в 150 мкл PBS в 1-й и 4-й день эксперимента. Мышам, не получавшим лечения подкожно вводился эквивалентный объем PBS. В качестве препарата сравнения использовалось глюкокортикостероидное средство клобетазол.

Результаты исследования продемонстрировали, что наиболее лучшим терапевтическим эффектом по всем трем показателям (эритема+шелушение+утолщение) обладают MSC-Exo 3C. Средний балл по индексу PASI в этой группе составил 1,39 балла, что в 1,7 раз (42,6%) ниже, чем в группе PBS (2,42 балла). На 7-й день средний балл в группе MSC-Exo 3C составил 1,33 балла, что практически в 2,9 раз (65,3%) ниже, чем в группе PBS (3,83 балла). Более того, улучшение клинической картины отмечалось и на 8-й день эксперимента (1,17 балла). Сравнительно высокий терапевтический эффект среди групп получавших непосредственно клеточную терапию, наблюдался в группах MSC 2C и MSC – 1,73 и 1,83 балла соответственно. Расчет индекса селезенки выявил снижение массы органа на 20,16% в группе MSC (0,00515) в сравнении с группой PBS (0,00645). Исследования продолжены оценкой влияния MSC-Exo на уровень цитокинов с использованием ИФА, популяции иммунных клеток селезенки с помощью проточной цитометрии и воспаления кожи мышей гистопатологическим анализом. Работа выполнена в рамках грантового проекта МОН РК AP13068269.